

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

B7

(51) Int. Cl. 6
C12Q 1/68

(11) 공개번호 특2001-0004339
(43) 공개일자 2001년01월15일

(21) 출원번호 10-1999-0024967
(22) 출원일자 1999년06월28일

(71) 출원인 엘지전자 주식회사 구자홍
서울특별시 영등포구 여의도동 20번지
(72) 발명자 박제균
서울특별시강남구개포동185주공아파트603동1005
박철
경기도용인시기흥읍구갈리한양아파트102동701호
이강신
경기도안양시동안구비산3동화남아파트다동608호
김태한
서울특별시서초구서초동1326-17우성아파트501동1410호
신민철
경기도과천시부림동41주공아파트905동210호
이원용
경기도군포시산본동한양아파트805동1001호
(74) 대리인 김용인
심창섭

심사청구: 있음

(54) 바이오칩 및 그의 생체 물질 패턴닝 및 측정 방법

요약

DNA 칩, 단백질 칩 등을 포함하는 바이오칩 및 그의 생체 물질을 패턴닝하는 방법과 측정하는 방법에 관한 것으로, 기판과, 기판 전면에 형성되는 반사층과, 반사층 위에 형성되는 활성층으로 구성된 바이오칩을 회전시키고, 회전하는 바이오칩에 펄스 형태의 레이저 빔을 조사하여 연속적으로 활성층의 소정영역들을 활성화시킨 다음, 활성화된 소정영역에 생체 물질 패턴을 고정화시킨다. 그리고, 이러한 방법으로 패턴닝된 생체 물질을 측정하기 위해서는 바이오칩에 적어도 하나의 염색 물질로 라벨(label)된 생체 물질을 반응시키고, 적어도 하나의 생체 물질이 반응된 바이오칩을 회전시킨 다음, 회전하는 바이오칩에 레이저 빔을 연속적으로 조사하여 생체 물질의 반응 결과 바이오칩에서 유발되는 빛을 검출 및 신호 처리하여 생체 물질의 반응 결과를 측정한다. 이와 같이 본 발명은 저렴하면서도 신뢰성 및 집적도가 높은 바이오칩의 양산 기술과 고가의 장비를 사용하지 않고 고속으로 바이오칩의 생체 물질을 측정할 수 있는 측정 방식을 제공한다.

대표도

도3

색인어

원판형, 레이저 빔, 광 픽업, 워블, 랜드, 그루브

명세서

도면의 간단한 설명

도 1a 내지 도 1c는 본 발명에 따른 바이오칩의 제조 공정을 보여주는 도면

도 2는 본 발명에 따른 바이오칩의 워블 트랙을 보여주는 도면

도 3은 본 발명에 따른 원판형 바이오칩의 구조를 보여주는 사시도

도 4a 내지 도 4k 및 도 5a 내지 도 5i은 본 발명에 따른 바이오칩의 생체 물질 패턴닝 공정을 보여주는 도면

도 6a 및 도 6b는 패턴닝시 레이저 빔의 위치와 이동 방향을 보여주는 도면

도 7은 생체 물질 패턴닝 및 측정시 사용되는 광 픽업 장치를 보여주는 도면

도 8은 본 발명에서 사용되는 광 픽업 시스템을 보여주는 도면

도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

1: 기판 2: 반사층

3: 실리콘 산화막 4: 워블

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야 종래기술

본 발명은 바이오칩에 관한 것으로, 특히 DNA 칩, 단백질 칩 등을 포함하는 바이오칩 및 그의 생체 물질을 패턴닝하는 방법과 측정하는 방법에 관한 것이다.

일반적으로, 바이오칩(biochip)은 생물에서 유래된 효소, 단백질, 항체, DNA, 미생물, 동식물 세포 및 기관, 신경세포 등과 같은 생체 유기물과 반도체와 같은 무기물을 조합하여 기존의 반도체칩 형태로 만든 혼성 소자(hybrid device)이다.

생체 분자의 고유한 기능을 이용하고, 생체의 기능을 모방함으로써, 감염성 질병을 진단하거나 유전자를 분석하고, 새로운 정보 처리용 신기능 소자의 역할을 할 수 있는 특징이 있다.

고집적도, 분자수준의 기능구현, 병렬처리 등의 특성으로 인해 현존 반도체 기능을 초월할 수 있는 잠재적 가능성과 함께 생물체처럼 생각하고 외부자극에 반응하는 바이오 컴퓨터(biocomputer)의 핵심소자가 될 전망이다.

사용되는 생체물질과 시스템화 정도에 따라 DNA 탐침(probe)이 내장된 "DNA 칩(chip)", 효소나 항체/항원, 박테리옥소(bacteriorhodopsin) 등과 같은 단백질이 사용된 "단백질 칩(protein chip)", 미생물을 사용한 "세포 칩(cell chip)", 신경세포를 직접 사용한 "뉴런 칩(Neuron chip)" 등으로 구분될 수 있으며, 시료의 전처리, 생화학 반응, 검출, 자료해석 기능까지 소형, 집적화 되어 자동 분석기능을 갖는 "실험실 칩(Lab chip)"과 각종 생화학물질의 검출 및 분석기능을 할 수 있는 "바이오센서(biosensor)"를 포함하여 광범위하게 정의될 수 있다.

이러한 바이오칩을 개발하기 위해서는 생체물질과 실리콘과 같은 반도체 사이의 분자 인터페이스를 효율적으로 실현시켜 생체물질의 고유 기능을 최대한 활용할 수 있게 하는 것이 중요하다.

특히, DNA 칩이나 단백질 칩 등과 같은 바이오칩에서는 관련 생체물질들을 마이크로미터 스케일(micrometer scale)의 제한된 영역에 고집적화 시키는 일이 무엇보다 중요하다.

고도로 집적화된 DNA 칩의 경우, 그만큼 유전정보를 해독할 수 있는 능력이 향상되기 때문이다.

현존 기술에 의하면 400,000 탐침(probe)을 내장한 DNA 칩을 제조할 수 있다.

제조 방식은 다르지만 실리콘이나 유리기판과 같은 표면 위에서 미지의 DNA 시료와의 결합(hybridization)을 통해 알고 있는 DNA 염기서열과 비교하는 방식을 취한다는 공통점이 있다.

여기서, 상기 결합(hybridization)란 탐침(대상 유전자 DNA의 한 부위(subsequence)와 상보적으로 결합할 수 있는 유전자의 한 부위)이라 불리는 싱글-스트랜디드(single-stranded) DNA 분자를 고체상에 고정화시킨 후, 타겟(target) 용액상에서 상보적인 염기서열을 갖는 유전자 부위와 더블-스트랜디드(double-stranded) DNA를 형성하는 것을 의미한다.

따라서, 어느 방법이나 고정화된 DNA나 타겟 DNA 또는 결합(hybridization) 후에 더블-스트랜디드(double-stranded) DNA를 적당히 라벨(label)을 해서 원하는 정보를 알 수 있다는 공통점이 있다.

DNA 칩의 장점은 첫째, 무엇보다 간단하고, 대량으로 값싸게 기존의 겔 전기영동(gel electrophoresis)나 필터 결합(filter hybridization)의 복잡한 단계를 수행할 필요가 없다는 점이고, 둘째 약 15 ~ 30 염기의 탐침 길이를 가진 짧은 탐침을 사용함으로써 빠른 시간 안에 결합(hybridization) 결과를 알 수 있다는 점이며, 셋째 모든 가능한 염기서열을 함유한 DNA 칩을 제조할 경우, 간단히 결합 패턴을 비교함으로써 유전병의 유무 등을 알 수 있다는 점이다.

현재의 DNA 칩 기술은 고밀도의 DNA 어레이(array)를 값싸게 제작하는 방법과, 결합 반응의 최적화와, 검출 방법 및 패턴 비교 방법 면에서 아직 개선해야 할 문제점이 많이 남아있다.

(oligonucleotides)나 펩타이드 핵산(Peptide Nucleic Acid ; PNA)을 미리 합성하여 칩상에 올리는 방법으로 크게 나눌 수 있다.

이러한 일들은 현재 미국에서 가장 활발하게 진행되고 있으며 많은 결과와 실질적인 제작 기술들이 상용화되고 있다.

그 중에서 반도체 공정에 많이 사용되는 포토리소그래피(photolithography) 방식을 이용하여 폴리펩타이드를 실리콘 기판상에서 인-시투(in-situ) 합성하는 방법이 있다(미국 특허 5,143,854).

그러나, 이 방법은 DNA 칩을 제조할 때마다 각각의 패턴을 갖는 마스크가 필요한 문제가 있었다.

즉, 25 베이스(base) 길이의 올리고핵산 탐침을 제작하는 경우, 1개의 베이스층을 형성하는데 마스크가 각각 4 장씩, 총 100장의 마스크가 필요하게 되며, 공정 또한 약 100 사이클이 소요되어, DNA 칩 제조 및 양산시 복잡한 공정과 가격 면에서 큰 부담이 되고 있다.

또한, 각 공정단계마다 세척(washing)과 마스크 배열(mask aligning) 과정이 필요하고 제조시 고가의 장비가 필요한 단점이 있었다.

즉, 초기 DNA 칩 설계 및 합성 가격이 매우 비싸기 때문에 주문에서 생산까지 소요되는 시간과 경비 문제로 인해 다량 증 소량생산에 대응할 수 없어 상용화에 큰 제약이 되고 있는 실정이다.

상기 방법 이외에도 잉크젯 프린터와 같이 압전 인쇄(piezoelectric printing) 방식으로 4가지 베이스(base) 중 어느 하나를 전기적으로 방출시킴으로써, 칩 표면 위에 올리고핵산을 형성하는 방법이 있다(미국 특허 5,474,796).

그러나, 이 방법은 40 ~ 50 베이스의 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)를 형성할 수는 있지만, 배열(aligning) 공정이 쉽지 않으며, 패턴의 최소 크기가 약 100 μ m 정도이므로 집적화에는 한계가 있다.

또한, 시료주입과 분사장치의 동작시, 번짐 현상 등이 나타나는 단점이 있다.

그리고, 고전적인 방법이라 할 수 있는 마이크로피펫팅(micropipetting) 방식과 cDNA의 스폿팅(spotting) 방식이 있다(TIBTECH 16 : 301 ~ 306, 1998).

이 방법들은 모두 고밀도로 DNA 칩을 제조할 수 없다는 단점과 대량생산에 제약이 되는 단점이 있어 연구용 목적의 DNA 칩 제작에만 응용되고 있는 실정이다.

한편, 지금까지 개발된 DNA 칩, DNA 마이크로어레이(microarray)의 경우, 제조 방식은 달라도 서로 다른 형태의 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)들이 일정한 크기를 갖는 사각형의 특정(spot)에 바둑판식으로 배열된 것이 특징이다.

따라서, 일반적으로 결합 반응 결과를 알기 위해 사용되는 형광물질을 측정하기 위해서 고가의 이미지 스캐너가 필요할 수밖에 없는 단점이 있다(미국 특허 5,091,652).

즉, 이 방법은 시료를 검출하기 위해 두 방향의 비싼 리니어 트랜스레이터(linear translator)가 내장되어 있는 시스템을 사용해야만 하는 단점이 있고, 방대한 용량의 이미지 데이터를 처리하기 위한 소프트웨어의 개발이 요구되며, 이미지 스캔 또한 오랜 시간이 소요되는 단점이 있었다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

종래의 바이오칩에 있어서는 다음과 같은 문제점이 있었다.

첫째, 바이오칩 제조시, 공정이 복잡하고, 많은 마스크와 고가의 장비가 필요하므로 가격이 비싸고 대량 생산이 어렵다.

둘째, 공정상 패턴 물질의 크기를 최소화하는데 한계가 있어 고밀도의 바이오칩을 제작할 수 없다.

셋째, 바이오칩의 패턴 물질을 측정하기 위해서는 고가의 장비가 필요하고 많은 시간을 요한다.

본 발명은 이러한 문제들을 해결하기 위한 것으로, 저가이면서 신뢰성 및 집적도가 높은 바이오칩 및 그의 생체 물질을 패턴닝하는 방법과 측정하는 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 바이오칩은 기판과, 기판 전면에 형성되는 반사층과, 반사층 위에 형성되는 활성층과, 활성층의 소정영역에 형성되는 생체 물질 패턴이 마련된다.

여기서, 기판은 원형이며, 기판의 그루브 영역과 랜드 영역의 경계면은 워블(wobble) 형태로 이루어진다.

또한, 기판은 유리(glass), 폴리카보네이트(polycarbonate), 폴리테트라플루오르에틸렌(polytetrafluorethylene), 폴리스틸렌(polystyrene), 실리콘 옥사이드(silicon oxide), 실리콘 나이트라이드(silicon nitride) 중 어느 하나로 이루어지고, 반사층은 금 또는 알루미늄으로 이루어지며, 활성층은 반사층 위에 형성되는 실리콘 산화막과, 실리콘 산화막 위에 순차적으로 형성되는 반응 물질 및 감광성 물질로 이루어진다.

이러한 구조의 바이오칩에 생체 물질을 패턴링 방법은 바이오칩을 회전시키는 단계와, 회전하는 바이오칩에 펄스 형태의 레이저 빔을 조사하여 연속적으로 활성층의 소정영역들을 활성화시키는 단계와, 활성화된 소정영역에 생체 물질 패턴을 고정화시키는 단계와, 상기 단계들을 순차적으로 반복하는 단계로 이루어진다.

여기서, 레이저 빔은 바이오칩의 중심부에서 외주 방향 또는 외주에서 중심 방향을 따라 일직선상으로 이동되면서 바이오칩에 조사되는데, 이 레이저 빔은 바이오칩의 트랙을 감지하여 활성화시킬 위치 신호를 전달하는 제 1 빔과, 제 1 빔의 위치 신호에 따라 바이오칩의 특정 위치를 활성화시키는 제 2 빔으로 나뉘어질 수 있다.

이러한 방법으로 패턴링된 생체 물질을 측정하기 위해서는 바이오칩에 적어도 하나의 염색 물질로 라벨(label)된 생체 물질을 반응시키고, 적어도 하나의 생체 물질이 반응된 바이오칩을 회전시킨 다음, 회전하는 바이오칩에 레이저 빔을 연속적으로 조사하여 생체 물질의 반응결과 바이오칩에서 유발되는 빛을 검출 및 신호 처리하여 생체 물질의 반응 결과를 측정한다.

여기서, 레이저 빔은 각각의 생체 물질에 라벨되는 염색 물질의 종류에 따라 각기 다른 파장대의 레이저 빔을 사용할 수도 있으며, 염색 물질은 형광 물질 또는 적외선 물질을 사용한다.

이와 같이 본 발명은 고 신뢰성의 광기록 매체인 광 디스크의 데이터 기록/재생 방식을 DNA 칩, 단백질 칩을 포함하는 바이오칩에 응용하여 저렴하면서도 신뢰성 및 집적도가 높은 바이오칩의 양산 기술과 고가의 장비를 사용하지 않고 고속으로 바이오칩의 생체 물질을 측정할 수 있는 측정 방식을 제공한다.

본 발명의 다른 목적, 특징 및 잇점들은 첨부한 도면을 참조한 실시예들의 상세한 설명을 통해 명백해질 것이다.

본 발명에 따른 바이오칩 및 그의 생체 물질 패턴링 및 측정 방법의 바람직한 실시예에 대하여 첨부된 도면을 참조하여 설명하면 다음과 같다.

먼저, 본 발명에 따른 원판형 바이오칩의 제조 공정 및 그 구조를 살펴보면 다음과 같다.

도 1a 내지 도 1c는 본 발명에 따른 바이오칩의 제조 공정을 보여주는 도면이고, 도 2 및 도 3은 본 발명에 따른 바이오칩의 구조를 보여주는 도면이다.

본 발명의 바이오칩은 크게 3가지의 공정 단계를 거쳐 제작된다.

첫 번째 공정은 스탬퍼(stamper)라는 금형을 만드는 과정인 마스터링(mastering) 공정이고, 두 번째 공정은 그 스탬퍼를 이용하여 바이오칩을 사출, 압축 혹은 2P(2P(photo-polimerization))법에 의해 대량 생산할 수 있는 사출 성형 공정이며, 세 번째 공정은 반사막, 산화막, 반응 물질 등을 입혀 생체 물질을 패턴링하는 공정으로 나뉘어진다.

즉, 도 1a에 도시된 바와 같이 마스터링 공정 및 사출 성형 공정을 이용하여 랜드(land) 영역과 그루브(groove) 영역을 갖는 기판(1)을 제작한다.

여기서, 기판(1)은 유리(glass), 폴리카보네이트(polycarbonate), 폴리테트라플루오르에틸렌(polytetrafluorethylene), 폴리스틸렌(polystyrene), 실리콘 옥사이드(silicon oxide), 실리콘 나이트라이드(silicon nitride) 등과 같은 무기물을 사용한다.

그리고, 기판(1)의 그루브 영역과 랜드 영역의 경계면은 도 2에 도시된 바와 같이 워블(wobble)(4) 형태로 이루어진다.

기판(1)을 워블 형태로 제작하는 이유는 나중에 생체 물질을 패턴링하거나 측정하는 경우, 원하는 위치의 섹터를 정확히 찾기 위해서이다.

이어, 도 1b에 도시된 바와 같이 기판(1) 전면에 금(Au) 또는 알루미늄(Al)과 같은 금속 반사층(2)을 코팅시키고, 마지막으로 도 1c에 도시된 바와 같이 생체 물질과의 반응기를 유도하기 위해 실리콘 산화막(SiO₂)(3)을 스퍼터(sputter) 방식 등으로 코팅시킨다.

완성된 원판형 바이오칩 기판은 도 3에서와 같이 기존의 콤팩트 디스크(compact disc)와 유사한 모양을 가질 수 있으며, 판의 크기는 두께 1.2 mm, 지름 1cm, 2cm, 4cm, 8cm, 12cm 등으로 제작할 수 있다.

이와 같이, 제작된 바이오칩에 생체 물질을 패터닝하는 방법은 다음과 같다.

도 4a 내지 도 4k는 본 발명에 따른 원판형 바이오칩에 생체 물질을 패터닝하는 공정을 보여주는 도면으로서, 원판형 바이오칩의 어느 한 트랙(track)의 일부를 보여주는 도면이다.

먼저, 도 4a에 도시된 바와 같이 원판형 바이오칩 기판상의 트랙을 따라 형성된 실리콘 산화막의 표면 전체를 실란(silane) 계열($X-Si(OR)_3$, $X-SiCl_3$ 등, 여기서 X는 기능기)의 물질을 이용하여 실란화(silanization)시킨 다음, 글루타랄데히드(glutaraldehyde) 등을 이용하여 아민기($-NH_2$)와 같은 반응기를 형성시킨다.

이어, 도 4b에 도시된 바와 같이 반응기 위에 감광성 물질(photosensitive species, R)을 반응시킨다.

여기서, 실란화(silanization) 및 감광성 물질의 코팅(coating)은 반응 용액이 담겨있는 용기에서 행할 수도 있고, 스프인 코팅 방식으로 자동화 할 수도 있다.

이때, 발생하는 반응 부산물은 클리닝(cleaning) 작업과 세척(washing) 작업을 통해 제거한다.

다음으로, 도 4c에 도시된 바와 같이 감광성 물질이 코팅된 기판을 회전시키면서 펄스 형태의 레이저 빔을 조사하여 생체 물질이 형성될 영역들을 연속적으로 활성화시킨다.

즉, 레이저 다이오드에서 방출되는 레이저 빔은 도 6a에 도시된 바와 같이 기판의 트랙을 따라 미리 형성되어 있는 워블 트랙(wobble track)을 읽으면서 컴퓨터 프로그램에 따라 원하는 위치를 찾으면 그 트랙의 위치에 있는 감광성 물질을 활성화시킨다.

이때, 레이저 빔 스팟(spot)의 직경은 약 $1 \sim 100 \mu m$ 로서, 레이저 빔 스팟의 직경은 조절이 가능하므로 생체 물질 패턴을 고정화시키는데 유리하다.

또한, 레이저 빔을 방출하는 광 픽업(pick-up) 장치는 기판의 중심부에서 외주 방향 또는 외주에서 중심 방향을 따라 일직선상으로 이동되면서 레이저 빔을 연속적으로 조사하기 때문에 기존 방법보다 패터닝 속도가 매우 빨라 대량 생산에 유리하다.

그리고, 경우에 따라서는 신뢰도를 높이기 위하여 바이오칩의 트랙을 감지하여 활성화시킬 위치 신호를 전달하는 광원과, 제 1 빔의 위치 신호에 따라 기판의 특정 위치를 활성화시키는 광원을 별도로 사용할 수도 있다.

따라서, 일정한 속도로 기판이 회전하고 있는 상태에서 펄스 형태의 레이저 빔을 조사함으로써, 도 4d에 도시된 바와 같이 기판의 특정 위치에 생체 물질이 고정화될 수 있도록 활성화 패턴을 형성한다.

이어, 도 4e에 도시된 바와 같이 활성화된 반응기와 반응할 수 있는 생체 물질을 스프인 코팅과 유사한 방식으로 기판에 흘려주게 되면, 앞서 형성된 특정 부위의 활성화 패턴 영역에서만 커플링(coupling) 반응이 일어난다.

그리고, 반응이 일어나지 않은 영역의 부산물들을 제거하기 위하여 클리닝 공정 및 세척 공정을 수행한다.

여기서, 기판은 일정한 속도로 회전되므로 부산물들은 원심력에 의해 제거된다.

다음으로, 도 4f 내지 도 4k에 도시된 바와 같이 도 4c 내지 도 4e와 동일한 공정을 반복 수행하여 다른 특정 영역에 다른 생체 물질들을 고정화시킨다.

이때, 생체 물질로는 펩타이드(peptide), 단백질(protein), 항체(antibody), DNA, PNA, 효소(enzyme) 등을 각각 적용할 수 있다.

도 5a 내지 도 5i는 본 발명에 따른 원판형 바이오칩에 4 베이스(base) 길이의 올리고뉴클레오타이드 프로브(oligonucleotide probe)를 합성하여 DNA 칩을 제조하는 공정을 보여주는 도면이다.

이러한 DNA 염기의 합성에 의한 올리고머 프로브(oligomer probe)의 제작은 바이오인포메틱스에 의한 칩 디자인 소프트웨어(design software)에 의해 선택적으로 기판의 특정 영역을 상기 설명한 레이저 어드레싱(addressing) 방식으로 패터닝하면서 순차적으로 합성하는 과정을 반복하여 이루어진다.

이와 같이, 바이오칩을 이용한 측정방식의 원리를 설명하면 다음과 같다.

형광물질이나 또는 적외선(IR) 염색 물질 등으로 라벨링(labeling)시킨 시료 용액을 본 발명의 원판형 DNA 칩에 일반적인 결합(hybridization) 반응 조건하에서 반응시킨 다음, 아래와 같은 방법으로 DNA의 발현정도를 모니터링할 수 있다.

모니터링을 하기 위해서는 도 7 및 도 8과 같이 광학 시스템이 필요한데, 일반적인 콤팩트 디스크의 데이터 기록/재생을 위한 광학 시스템을 사용하면 된다.

판형 바이오칩을 검출용 드라이브(drive)의 바이오칩 장착부에 장착시킨다.

그리고, 스피들 모터를 작동시켜 바이오칩을 회전시키고, 원판형 바이오칩이 회전하는 동안 레이저 빔이 어드레싱하면서 특정 영역에 고정화된 생체 물질의 형광도를 검출하여 신호 처리(signal processing)한다.

이 신호 처리된 신호를 컴퓨터에서 분석하여 생체 물질의 반응 정도를 분석한다.

여기서, 형광 염색 물질을 사용하는 경우는 일반적인 콘포컬 레이저(confocal laser) 방식의 검출기를 광 픽업의 광학계에 적용할 수 있다.

하지만, 적외선 염색 물질을 사용하는 경우는 일반적인 광 픽업 시스템과 같이 개구수(Numerical Aperture : NA)가 0.45인 대물렌즈와 파장이 780nm인 레이저 다이오드(Laser Diode : LD)광원이 사용된다.

통상, 포커싱(focusing)은 비점수차 방식을 사용하고, 트래킹(tracking) 제어는 안정한 특성을 얻을 수 있는 3빔 포커싱(three-beam focusing) 방식이 사용된다.

그리고, 만일 각기 다른 염색 물질이 라벨된 2개의 생체 물질과 반응시킨 경우에는 염색 물질의 종류에 따라 각기 다른 파장대의 레이저 빔을 사용할 수 있다.

즉, 염색 물질을 2 가지 사용하는 경우에는 파장대가 다른 레이저 다이오드를 두 개 사용할 수 있다.

이때, 검출기로는 PMT(PhotoMultiplier Tube)보다 광 증폭률은 크면서 비용이 저렴한 애벌런치 포토다이오드(avalanche photodiode)를 사용할 수 있다.

그러면, 기존의 콘포컬 레이저 스캐너(confocal laser scanner) 방식과 같은 고가 스캐너를 대체할 수 있는 바이오칩 스캐너, 즉 원판형 바이오칩 드라이브를 제작할 수 있다.

본 발명의 원판형 바이오칩의 제조장치 및 신호 검출용 드라이브(drive)의 구성은 도 8과 같다.

본 발명은 기존의 CD-ROM(Compact Disc Read-Only Memory) 드라이브와 유사하게 컴퓨터로 조절되는 드라이브 제어기와 인터페이스로 구성될 수 있다.

여기서, 드라이브 제어기는 서보 제어기, 데이터 처리기, 시스템 처리기 등으로 구성되고, 인터페이스는 바이오칩을 제조할 때 필요한 반응 물질 형성 공정, 세척 공정 등의 역할을 한다.

또한, 드라이브 제어기는 원판형 바이오칩의 회전과 광 픽업 장치의 구동 등을 조절하며 광 픽업에 의해 읽어들이는 신호를 처리한다.

즉, 광 픽업 서보(servo)에 필요한 포커싱(focusing)(디스크 면에 수직한 방향의 서보) 및 트래킹(tracking)(디스크 면상에서 트랙을 따라가는 서보)을 하면서 형광도를 검출한다.

드라이브 매케니즘(mechanism)은 광 픽업 구동부, 원판형 바이오칩 장착/loading)부, 원판형 바이오칩 테이블과 일체화된 스피들 모터(spindle motor)부로 구성된다.

발명의 효과

본 발명에 따른 바이오칩 및 그의 생체 물질 패터닝 및 측정 방법에 있어서는 다음과 효과가 있다.

첫째, 원판형의 기판과 컴팩트 디스크와 유사한 레이저 어드레싱 방식을 이용함으로써, 생체 물질을 원하는 특정 영역에 패터닝할 수 있다.

따라서, 제한된 영역 내에 여러 가지 서로 다른 생체물질을 프로그래머블(programmable)하게 고정화할 수 있어 멀티-바이오센서(multi-biosensor) 제작 등에 핵심적인 기술을 제공할 수 있다.

둘째, 올리고머(oligomer) 칩의 제작시 문제시 되는 많은 마스크가 필요없으므로 다품종, 소량 생산 용도에 능동적으로 대처할 수 있는 DNA 칩 양산 기술을 제공할 수 있다.

셋째, DNA 칩뿐만 아니라 단백질(protein) 칩 및 펩타이드(peptide) 칩 등의 제작시에도 원판형 기판을 사용하여 인-시투(in-situ) 합성이 가능한 공정을 셋업(setup)할 수 있다.

따라서, 원하는 바이오칩 설계 데이터가 주어지면 컴퓨터 프로그래밍에 의해 간단히 모든 형태의 바이오 칩 제작공정을 자동화할 수 있게 되는 장점이 있다.

넷째, 원판형 기판을 사용함으로써, 일정속도로 회전하는 기판 자체가 시약의 믹싱(mixing)과 세척(washing) 효율을 증대시킬 수 있다.

즉, 반응기가 노출된 부위와의 생체물질간의 반응 효율을 높일 수 있다.

다섯째, 제조된 원판형 바이오칩의 데이터 측정을 위해서 기존의 CDR 방식의 광 픽업 장치를 사용함으로써, 데이터 처리 속도를 증진시킬 수 있다.

여섯째, 적외선 염색 물질을 사용하고 레이저 다이오드와 애벌런치 포토다이오드를 검출에 이용한 휴대용 스캐너(원판형 바이오칩 드라이버)의 제작기술을 제공할 수 있다.

이상 설명한 내용을 통해 당업자라면 본 발명의 기술 사상을 이탈하지 아니하는 범위에서 다양한 변경 및 수정이 가능함을 알 수 있을 것이다.

따라서, 본 발명의 기술적 범위는 실시 예에 기재된 내용으로 한정되는 것이 아니라 특허 청구의 범위에 의하여 정해져야 한다.

(57)청구의 범위

청구항1

기판;

상기 기판 전면에 형성되는 반사층;

상기 반사층 위에 형성되는 활성층; 그리고,

상기 활성층의 소정영역에 형성되는 생체 물질 패턴으로 구성되는 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항2

제 1 항에 있어서, 상기 기판은 원형인 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항3

제 1 항에 있어서, 상기 기판은 그루브(groove) 영역과 랜드(land) 영역을 갖는 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항4

제 3 항에 있어서, 상기 기판의 그루브 영역과 랜드 영역의 경계면은 워블(wobble) 형태인 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항5

제 1 항에 있어서, 상기 기판은 유리(glass), 폴리카보네이트(polycarbonate), 폴리테트라플루오르에틸렌(polytetrafluorethylene), 폴리스틸렌(polystyrene), 실리콘 옥사이드(silicon oxide), 실리콘 나이트라이드(silicon nitride) 중 어느 하나로 이루어지는 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항6

제 1 항에 있어서, 상기 반사층은 금, 알루미늄 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항7

제 1 항에 있어서, 상기 활성층은 상기 반사층 위에 형성되는 실리콘 산화막과, 상기 실리콘 산화막 위에 순차적으로 형성되는 반응 물질 및 감광성 물질로 이루어지는 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항8

제 1 항에 있어서, 상기 생체 물질 패턴에 사용되는 생체 물질은 펩타이드, 단백질, 항체, DNA, PNA, 효소 중 어느 하나 이상으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 바이오칩.

청구항9

기판 위에 반사층 및 활성층이 형성된 바이오칩의 생체 물질 패턴링 방법에 있어서,

상기 바이오칩을 회전시키는 제 1 단계;

.....에 펄스 형태의 레이저 빔을 조사하여 연속적으로 상기 활성층의 소정영역들을 활성화시키는

제 2 단계;

상기 활성화된 소정영역에 생체 물질 패턴을 고정화시키는 제 3 단계; 그리고,

상기 제 2, 제 3 단계를 순차적으로 반복하는 제 4 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 패턴 형성 방법.

청구항10

제 9 항에 있어서, 상기 제 2 단계에서,

상기 레이저 빔은 상기 바이오칩의 중심부에서 외주 방향 또는 외주에서 중심 방향을 따라 일직선상으로 이동되면서 상기 바이오칩에 조사되는 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 패턴 형성 방법.

청구항11

제 9 항에 있어서, 상기 제 2 단계에서,

상기 레이저 빔은 상기 바이오칩의 트랙을 감지하여 활성화시킬 위치 신호를 전달하는 제 1 빔과, 상기 제 1 빔의 위치 신호에 따라 상기 바이오칩의 특정 위치를 활성화시키는 제 2 빔으로 구성되는 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 패턴 형성 방법.

청구항12

제 9 항에 있어서, 상기 제 3 단계 후에 상기 소정영역에 고정화되지 않은 잔여 생체 물질들을 제거하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 패턴 형성 방법.

청구항13

기판 위에 반사층 및 활성층이 형성된 바이오칩의 생체 물질 측정 방법에 있어서,

상기 바이오칩에 적어도 하나의 염색 물질로 라벨(label)된 생체 물질을 반응시키는 제 1 단계;

상기 적어도 하나의 생체 물질이 반응된 바이오칩을 회전시키는 제 2 단계; 그리고,

상기 회전하는 바이오칩에 레이저 빔을 연속적으로 조사하여 상기 생체 물질의 반응결과 바이오칩에서 유발되는 빛을 검출 및 신호 처리하여 상기 생체 물질을 측정하는 단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 측정 방법.

청구항14

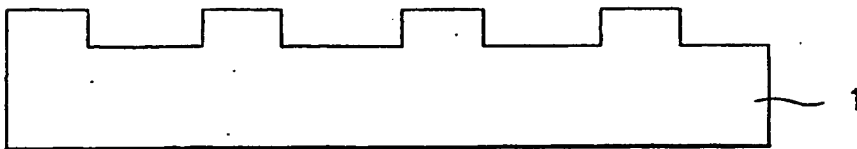
제 13 항에 있어서, 상기 레이저 빔은 상기 각각의 생체 물질에 라벨되는 염색 물질의 종류에 따라 각기 다른 파장대의 레이저 빔을 사용하는 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 측정 방법.

청구항15

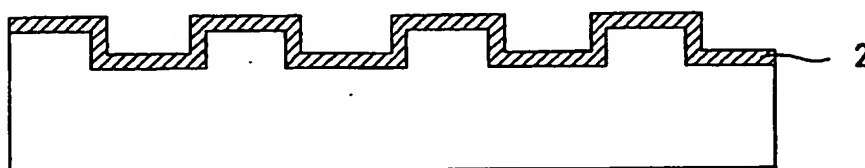
제 13 항에 있어서, 상기 염색 물질은 형광 물질 또는 적외선 물질인 것을 특징으로 하는 바이오칩의 생체 물질 측정 방법.

도면

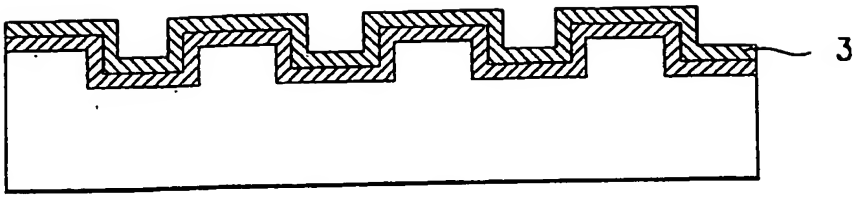
도면1a



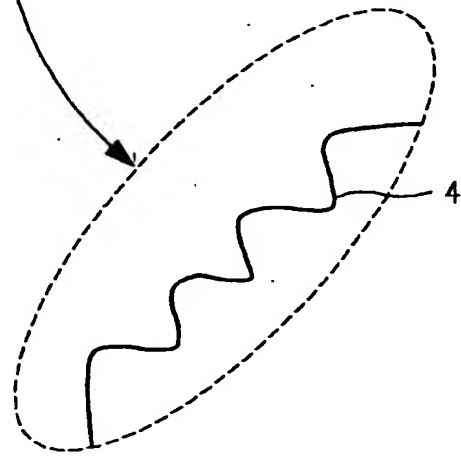
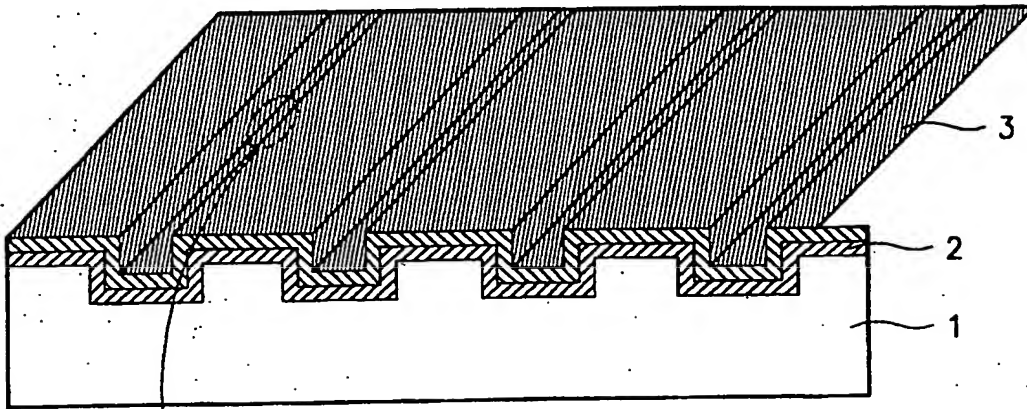
도면1b



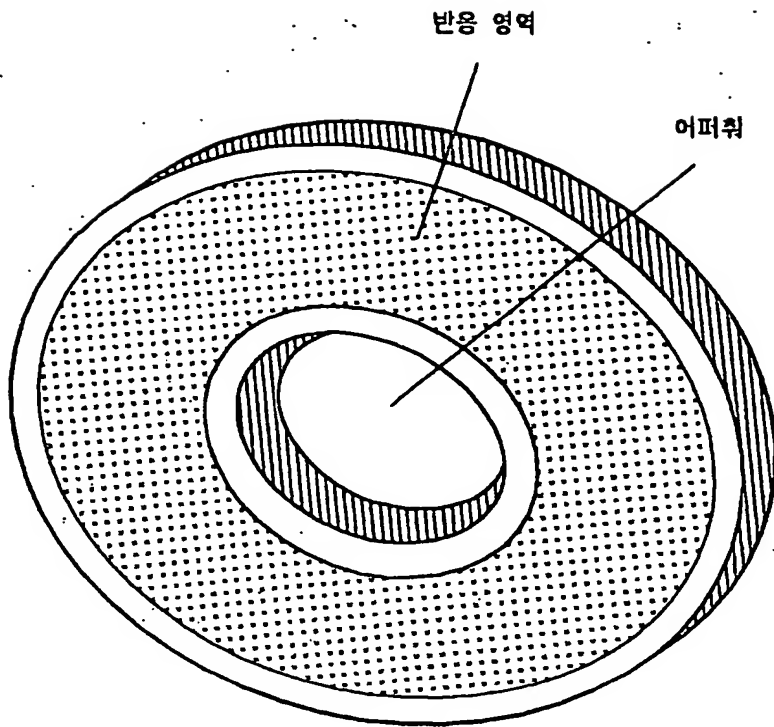
도면1c



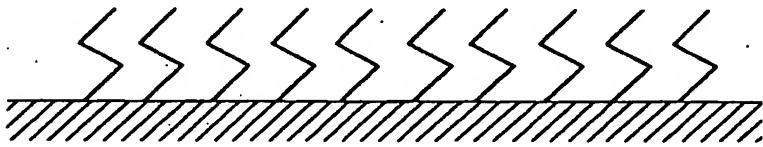
도면2



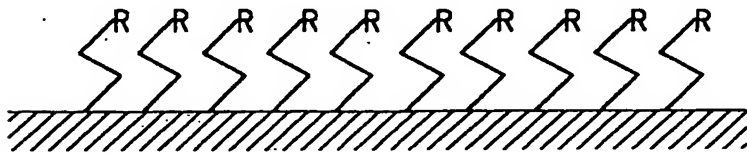
도면3



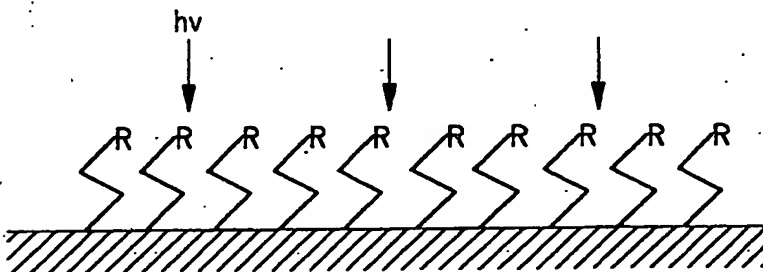
도면4a



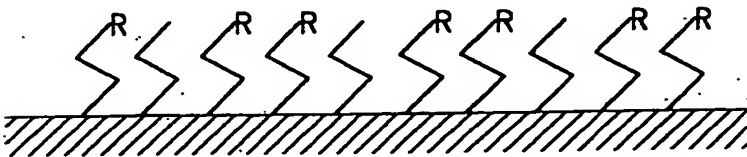
도면4b



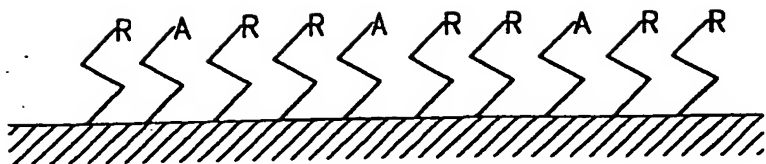
도면4c



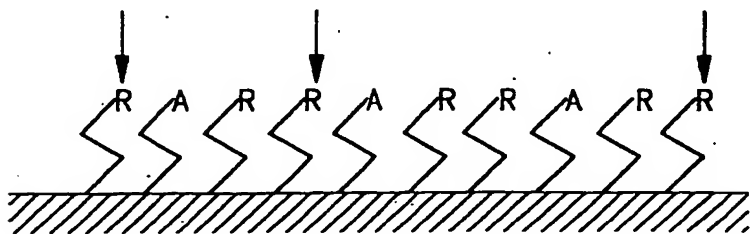
도면4d



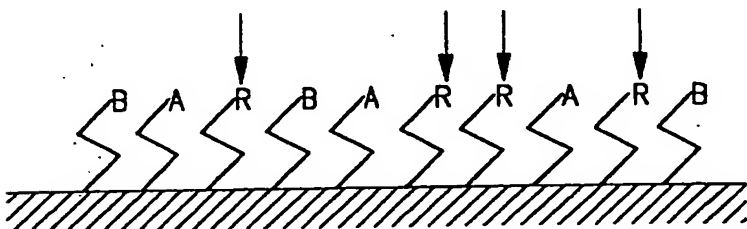
도면4e



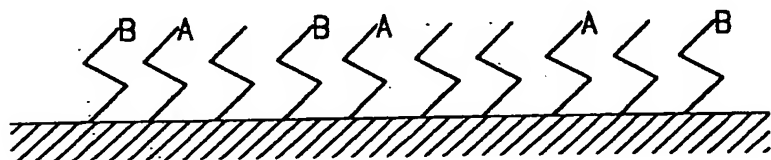
도면4f



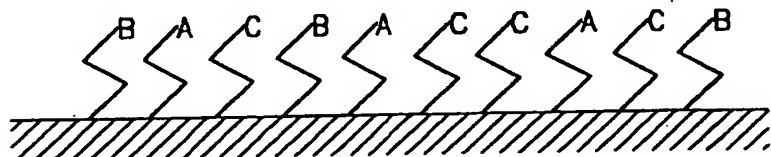
도면4i



도면4j



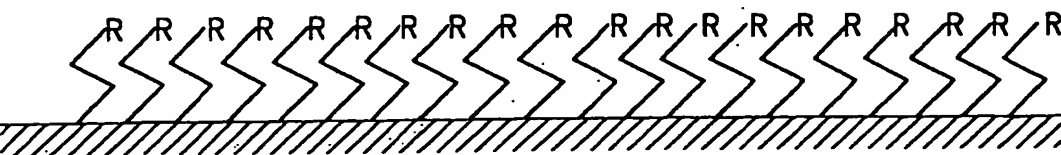
도면4k



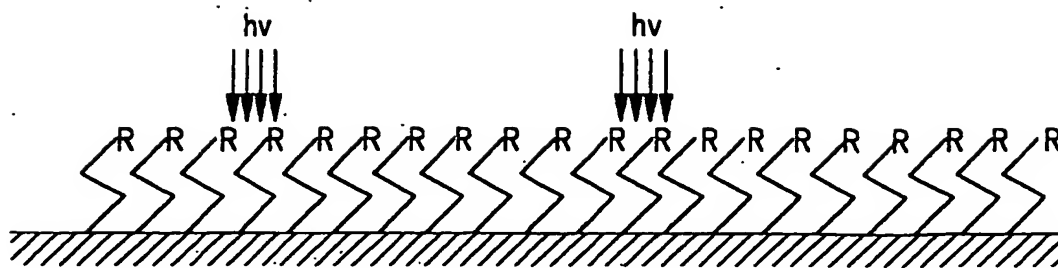
도면5a



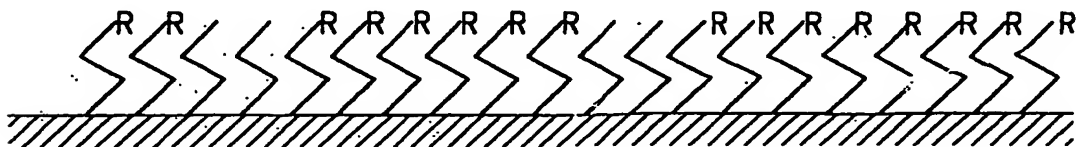
도면5b



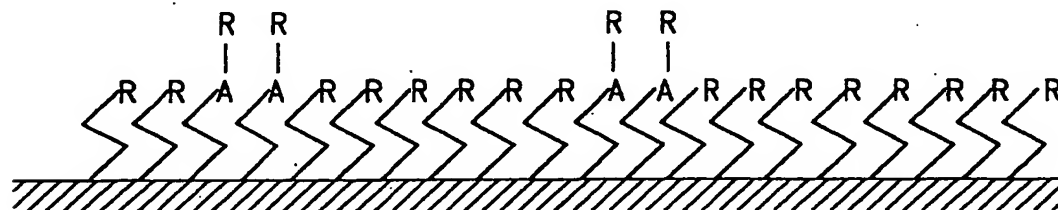
도면5c



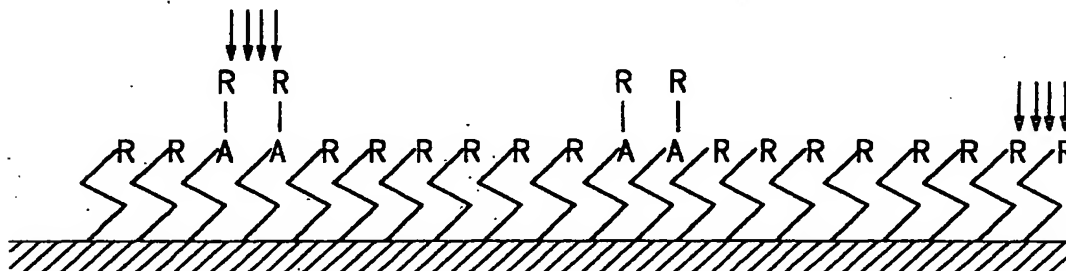
도면5d



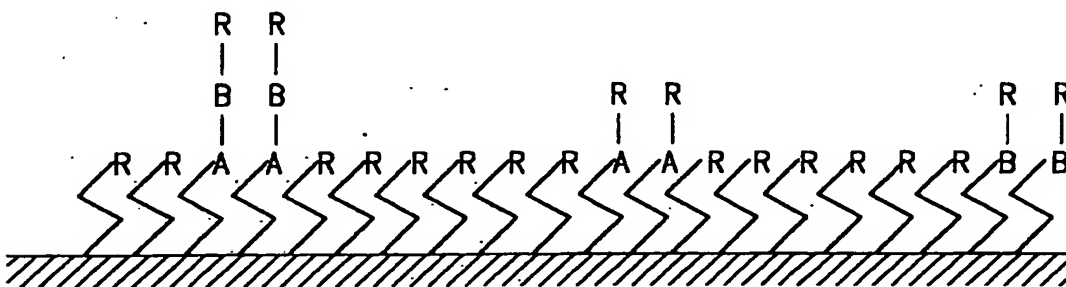
도면5e



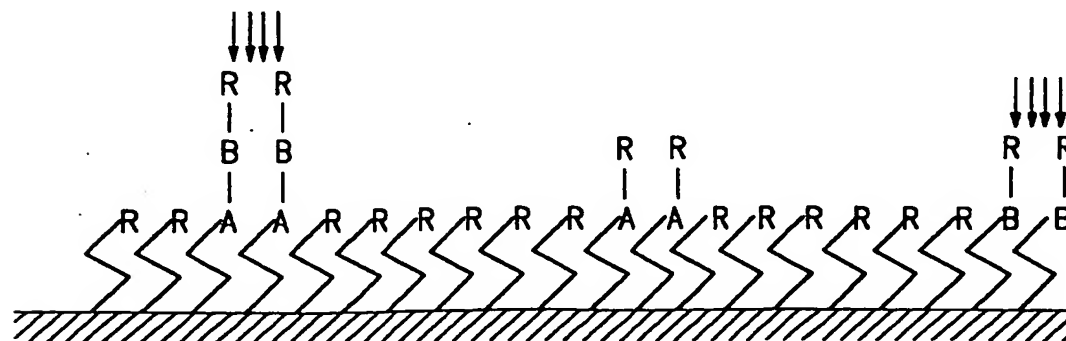
도면5f



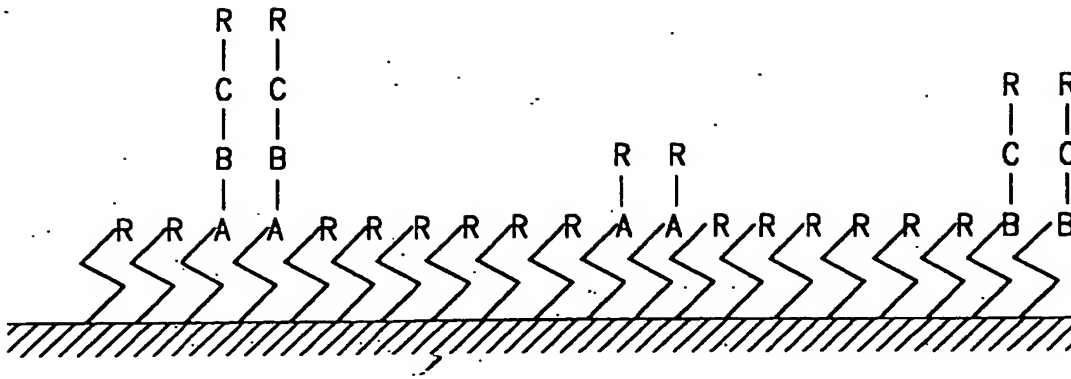
도면5g



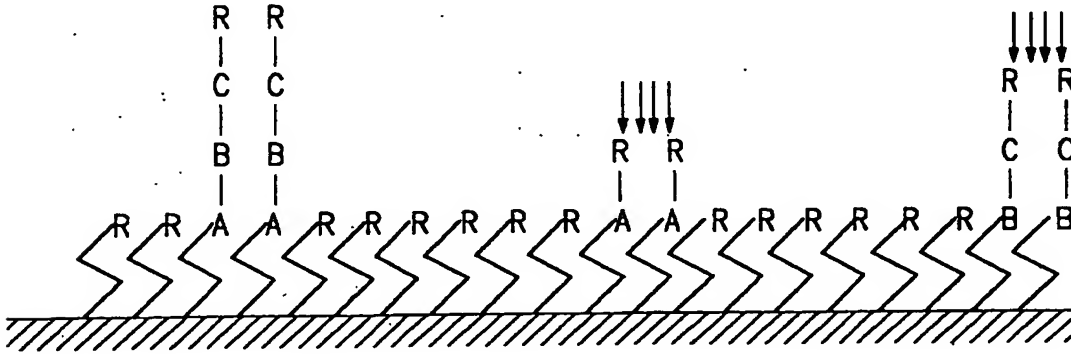
도면5h



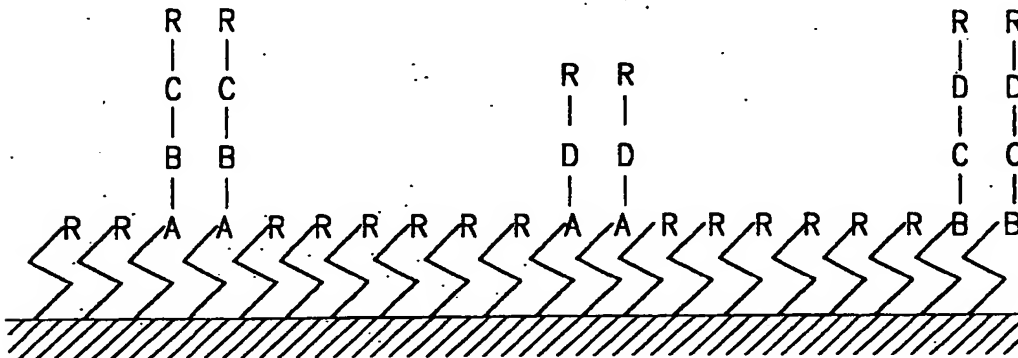
도면5i



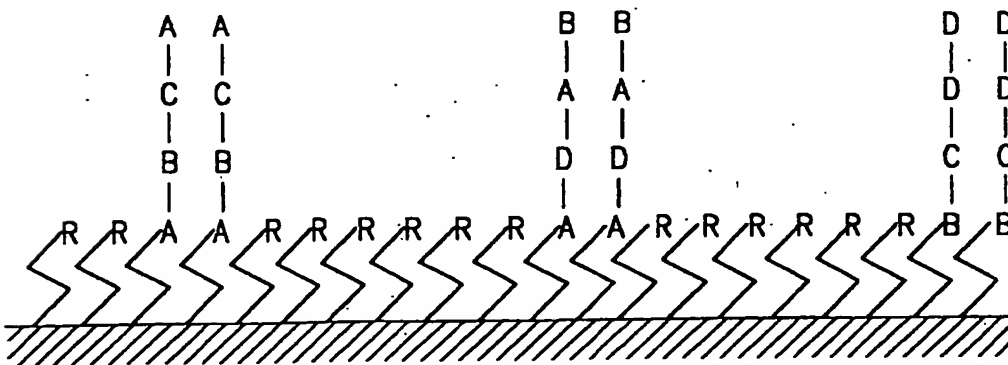
도면5j



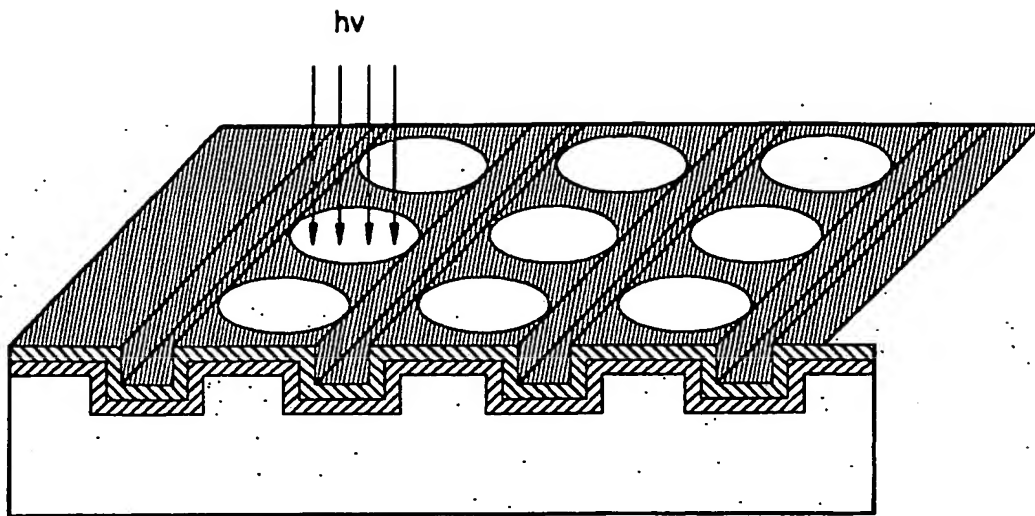
도면5k



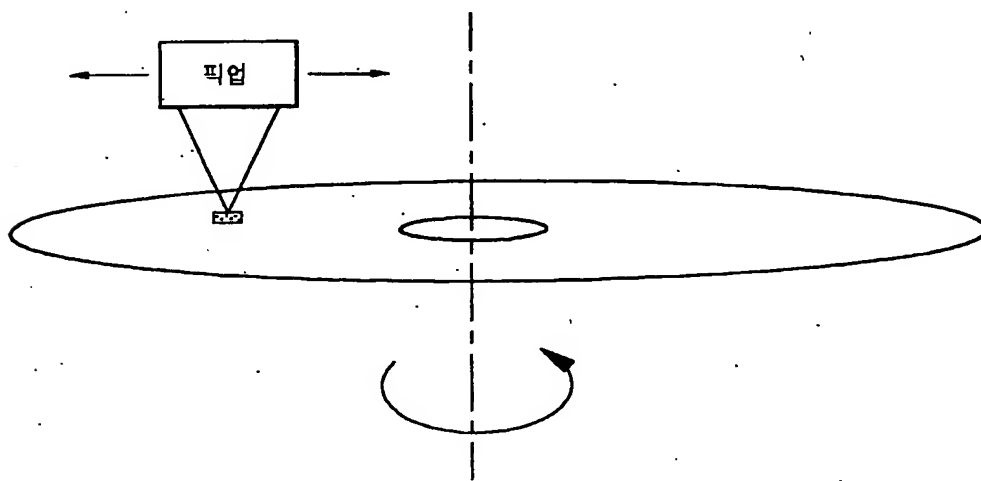
도면5l



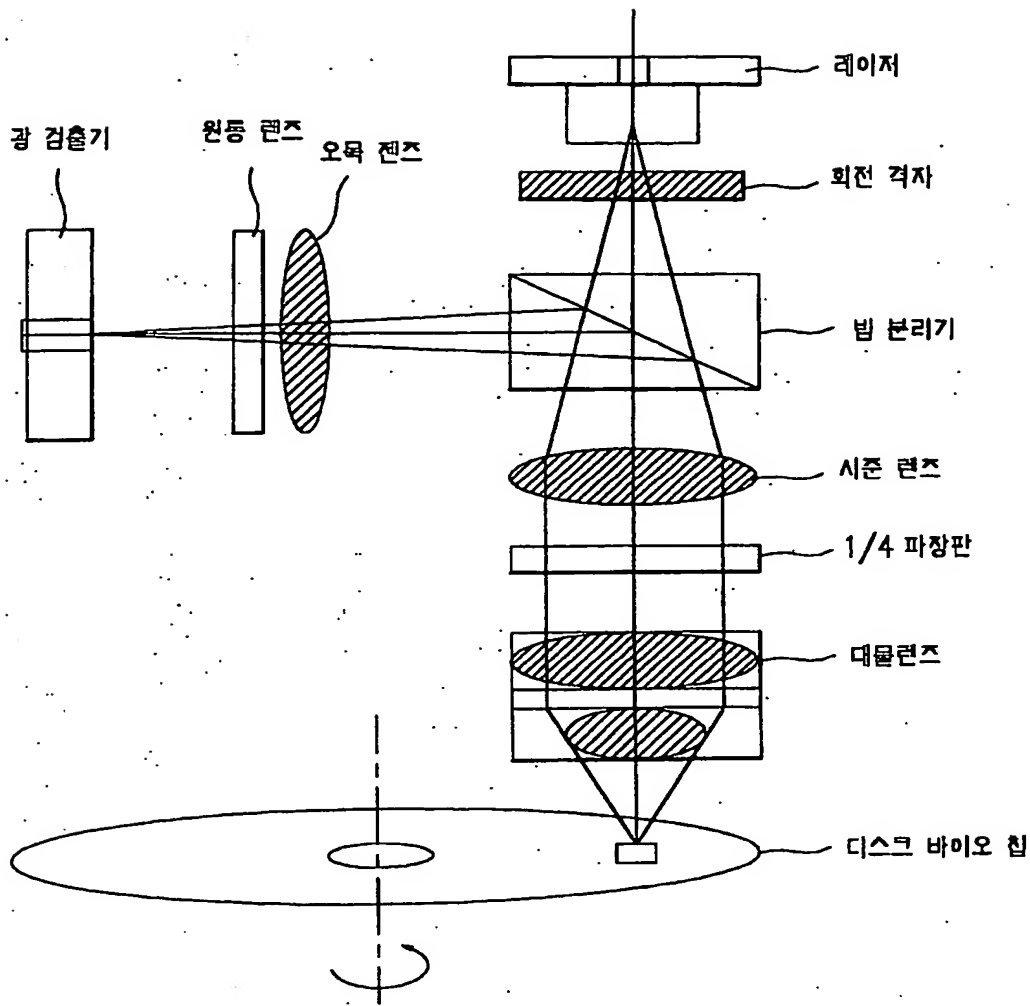
도면6a



도면6b



도면7



도면8

